



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶: G01N 1/14, 30/04	A1	(11) International Publication Number: WO 97/04297 (43) International Publication Date: 6 February 1997 (06.02.97)
(21) International Application Number: PCT/US96/11985 (22) International Filing Date: 19 July 1996 (19.07.96) (30) Priority Data: 60/001,349 21 July 1995 (21.07.95) US Not furnished 3 July 1996 (03.07.96) US (71) Applicant: NORTHEASTERN UNIVERSITY [US/US]; 360 Huntington Avenue, Boston, MA 02115 (US). (72) Inventors: KARGER, Barry, L.; 62 Deborah Road, Newton, MA 02159 (US). FORET, Frantisek; Apartment #40, 525 Highland Avenue, Malden, MA 02148 (US). ZAVRACKY, Paul, M.; 25 Beech Street, Norwood, MA 02062 (US). MCGRUER, E., Nicol; 265 Dedham Street, Dover, MA 02030 (US). XUE, Qifeng; Apartment #3, 26 Pearl Street, Somerville, MA 02145 (US). DUNAYEVSKIY, Yuriy, M.; Apartment #18, 1040 Main Street, Malden, MA 02148 (US). (74) Agents: SCHURGIN, Stanley, M. et al.; Weingarten, Schurgin, Gagnebin & Hayes, 10 Post Office Square, Boston, MA 02109 (US).		(81) Designated States: CA, JP, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Published <i>With international search report.</i>
(54) Title: MICROSCALE FLUID HANDLING SYSTEM (57) Abstract A microscale fluid handling system (10) that permits the efficient transfer of nanoliter to picoliter quantities of a fluid sample from the spatially concentrated environment of a microfabricated chip to "off-chip" analytical or collection devices (23) for further off-chip sample manipulation and analysis is disclosed. The fluid handling system (10) is fabricated in the form of one or more channels (12), in any suitable format, provided in a microchip body or substrate of silica, polymer or other suitable non-conductive material, or of stainless steel, noble metal, silicon or other suitable conductive or semi-conductive material. The microchip fluid handling system (10) includes one or more exit ports (16) integral with the end of one or more of the channels (12) for consecutive or simultaneous off-chip analysis or collection of the sample. The exit port or ports (16) may be configured, for example, as an electrospray interface for transfer of a fluid sample to a mass spectrometer (23). 		

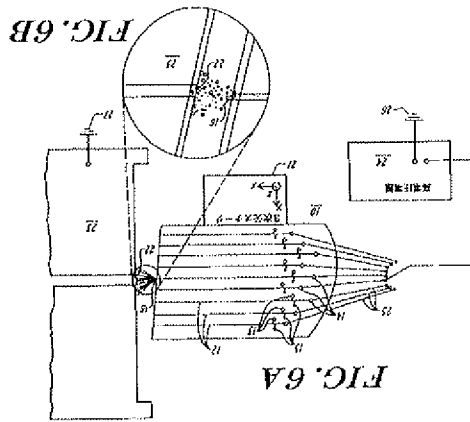
(51) Int. Cl. ⁷	優先日	優先国	優先権主張の国 (全 50 国)
B 01 J 4/00	4/00	101	101
G 01 N 27/02	27/02	F	F
35/08	35/08	A	A
37/00	37/00	101	101

(21) 出願番号	(71) 出願人
特願平9-509006	ノースイースタン ユニバーシティ
平成8年7月19日 (1996.7.19)	アメリカ合衆国 02115 マサチューセツ
(86) 補正文提出日	ツ州 ポストン ハンティントン アベ
平成10年1月21日 (1998.1.21)	ニュー 380
(88) 国際出願番号	カーガー、バーリー、エル、
PCT/US96/11985	アメリカ合衆国 02159 マサチューセツ
(87) 国際公開番号	ツ州 ニュートン デボラ ロード 62
WO97/04297	フォレット、フランティセク
平成9年2月6日 (1997.2.6)	アメリカ合衆国 02148 マサチューセツ
(31) 優先権主張番号	ツ州 マルデン ハイランド アベニュー
60/001, 349	525 アパートメント ナンバー40
(32) 優先日	米 邦 代理 弁 理 士 秋 元 興 雄
平成7年7月21日 (1995.7.21)	
(33) 優先権主張国	
米 国 (U S)	
0 8 / 6 7 5 , 1 7 7	
(32) 優先日	
平成8年7月3日 (1996.7.3)	
(33) 優先権主張国	
米 国 (U S)	

(54) 【発明の名称】 微量流体処理システム

(57) 【要約】

テクノロジーからピコリットルの量の流体試料を、更なるオフチップ試料操作のために、微細集積チップの空間的に集中された領域から「オフチップ」の分析または収集デバイス (23) へ向け効果的に移送させることを可能にする微量流体処理システム (10) が開示される。この流体処理システム (10) は、微小チップ本体、即ちシリカ基板、ポリマーまたは他の適切な非導電性材料、またはステンレススチール、貴金属、シリコンまたは他の適切な導電性または半導体材料内に提供される1以上のチャネル (12) の形態で組み立てられる。微小チップ流体処理システム (10) は、逆接してまたは同時に前記試料のオフチップ分析または収集を行うために、1以上の配管チャネル (12) の端部に集合する1以上の出口 (16) を有する。出口 (16) は、例えば、質量分析器 (23) に流体試料を移送させるためのエレクトロスプレー・インターフェースとして構成される。



最終頁に続く

【特許請求の範囲】

1. 1 以上のチャネルが内部に集積的に形成された基板を備え、前記 1 以上のチャネルは、前記 1 以上のチャネル内を前記基板から外部の分析および/または収集システムに向けて通過する微量量の流体試料の移送に適用される 1 以上の出口に終結することを特徴とする微量流体処理システム。
2. 前記 1 以上のチャネルは、前記基板の 1 以上の面に延長されることを特徴とする請求項 1 の微量流体処理システム。
3. 前記基板は、単一面内に複数のチャネルを備えることを特徴とする請求項 1 の微量流体処理システム。
4. 前記基板は、複数の前記面を備えることを特徴とする請求項 3 の微量流体処理システム。
5. 前記 1 以上の出口の少なくとも 1 つは、前記 1 以上のチャネルが通過する面とは異なる面に配設されていることを特徴とする請求項 1 の微量流体処理システム。
6. 前記基板は、光学的勾配材料であることを特徴とする請求項 1 の微量流体処理システム。
7. 前記基板は、非導電性材料であることを特徴とする請求項 1 の微量流体処理システム。
8. 前記基板は、導電性材料であることを特徴とする請求項 1 の微量流体処理システム。
9. 前記基板は、廃棄可能な材料であることを特徴とする請求項 1 の微量流体処理システム。
10. 2 つの前記出口の間の前記基板の表面部分は、凹んでいることを特徴とする請求項 1 の微量流体処理システム。
11. 前記チャネルの 2 以上は、前記 1 以上の出口の 1 つに終結していることを特徴とする請求項 1 の微量流体処理システム。
12. 前記 1 以上の出口の少なくとも 1 つは、前記流体試料を外部の分析および/または収集システムに移送させることを特徴とする請求項 1 の微量流体処理システム。

び／または収集デバイスにスプロレイ移送させるために適用されることを特徴とする請求項1の微量流体処理システム。

13. 前記1以上の出口の少なくとも1つは、前記流体試料を外部の分析および／または収集デバイスにエレクトロスプロレイ移送させるためのエレクトロスプロレイ出口として構成されていることを特徴とする請求項12の微量流体処理システム。

14. 前記出口は、気圧または超音波式噴霧を伴うスプロレイを行うように構成されていることを特徴とする請求項12の微量流体処理システム。

15. 前記エレクトロスプロレイ出口は、前記1以上のチャネルに集積的に組み立てられていることを特徴とする請求項13の微量流体処理システム。

16. 前記エレクトロスプロレイ出口は、前記基板から分離して組み立てられ、そして前記1以上のチャネルの端部に固着されていることを特徴とする請求項13の微量流体処理システム。

17. 前記1以上の出口の少なくとも1つは、大気圧－化学イオン化による前記流体試料の移送に適用されることを特徴とする請求項1の微量流体処理システム。

18. 前記1以上の出口の少なくとも1つは、マトリクス支援レーザ脱離イオン化による前記流体試料の移送に適用されることを特徴とする請求項1の微量流体処理システム。

19. 前記基板の前記1以上のチャネルに隣接する領域は、微量流体試料の試料化学または微小準備または分析操作を導入するために、および流体試料を前記領域から前記1以上のチャネル内に移送するために適用されることを特徴とする請求項1の微量流体処理システム。

20. 前記基板に固着され、流体を前記1以上のチャネル内に移送するために適用される貯蔵器または入り口を更に備えることを特徴とする請求項1の微量流体処理システム。

21. 前記1以上の出口の回りの前記基板の表面の部分は、前記1以上の出口に出て行く前記流体試料によって表面が濡ることを防止する材料で被覆されてい

ることを特徴とする請求項1の微量流体処理システム。

22. 前記基板は、表面が濡らない材料であることを特徴とする請求項1の微量流体処理システム。

23. 前記1以上の出口に隣接する前記1以上のチャネルの内部は、前記エレクトロスプロレイ出口の中に形成されていることを特徴とする請求項13の微量流体処理システム。

24. 前記エレクトロスプロレイ出口は、金属で被覆されていることを特徴とする請求項13の微量流体処理システム。

25. 前記1以上のチャネルの1つの内部表面は、前記基板とは異なる材料で被覆されていることを特徴とする請求項1の微量流体処理システム。

26. 1以上の出口で終結する1以上のチャネルを集積化した基板を提供するステップと、

前記1以上のチャネルの1つに流体試料を供給するステップと、

前記チャネル内で前記流体試料を前記出口の方向に通過させるステップと、前記チャネルの前記出口を通して前記基板から前記流体試料を出し、そして前記基板から離れた外部の分析および／または収集システムに移送するステップと

を備えることを特徴とする微量量の流体を処理するための方法。

27. 前記出口は、前記基板から前記外部の分析および／または収集システムに向けて出て行く前記流体試料をスプロレイするように構成されていることを特徴とする請求項26の方法。

28. 前記分析および／または収集システムは質量分析器であり、そして前記出口は、前記微量流体処理システムと前記質量分析器との間のエレクトロスプロレイ・インターフェースとして構成されていることを特徴とする請求項27の方法。

29. 前記出口は、圧搾空気または超音波式噴霧を伴うスプロレイを行うように構成されていることを特徴とする請求項27の方法。

30. 前記分析および／または収集システムは質量分析器であり、そして前記

出口は、大気圧—化学イオン化により前記流体試料を前記質量分析器に移送するように構成されていることを特徴とする請求項26の方法。

31. 前記出口は、前記基板から前記外部の分析および／または収集システムに向けて出て行く前記流体試料を、マトリクス支援レーザー脱離イオン化によりスプレイするように構成されていることを特徴とする請求項26の方法。

32. 前記外部の分析および／または収集システムは、レーザー誘起蛍光による検出用であることを特徴とする請求項26の方法。

33. 前記流体試料を前記基板から出て行かせるステップにおいて、前記微量流体処理システムは、前記外部分析および／または収集システムに対し静止していることを特徴とする請求項26の方法。

34. 前記流体試料を前記基板から出て行かせるステップにおいて、前記微量流体処理システムは、前記外部分析および／または収集システムに対し移動することを特徴とする請求項26の方法。

35. 前記流体試料を前記基板から出て行かせるステップに先行して、前記流体試料または前記流体試料の成分は、前記チャネル内で検出されることを特徴とする請求項26の方法。

36. 前記基板は、流体試料を前記試料の成分に分離するためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を前記試料の成分に分離するためのステップを更に備えることを特徴とする請求項26の方法。

37. 前記流体試料を前記試料の成分に分離するためのデバイスは、前記基板内に集積化されていることを特徴とする請求項36の方法。

38. 前記流体試料を前記試料の成分に分離するためのデバイスは、前記基板に取り外し可能に結合されていることを特徴とする請求項36の方法。

39. 前記1以上のチャネルの前記1つは、流体試料を前記試料の成分に分離

するためのデバイスを備えていることを特徴とする請求項36の方法。

40. 前記基板は、試料の温浸を生起させるためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を温浸するステップを更に備えることを特徴とする請求項26

の方法。

41. 前記基板は、試料を脱塩するためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を脱塩するステップを更に備えることを特徴とする請求項26の方法。

42. 前記基板は、試料を予備濃縮するためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を予備濃縮するステップを更に備えることを特徴とする請求項26の方法。

43. 前記基板は、試料に親和力結合するためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を親和力結合するステップを更に備えることを特徴とする請求項26の方法。

44. 前記基板は、試料をサイズ排除クロマトグラフィするためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料をサイズ排除クロマトグラフィするステップを更に備えることを特徴とする請求項26の方法。

【発明の詳細な説明】

名称 微量流体処理システム
発明の分野

この発明は、微量流体処理システムに関し、特に微小デバイス内に組み込まれたその様なシステムに関する。

発明の背景

微細組立技術における近年の発展は、生化学的分析用の微小な小型ツールを小さなデバイス内に集積化することを可能にしている。完全な化学処理システム、例えば反応チャンバ、分離用毛細柱およびそれらに関連した電極貯蔵器は、ある種の検出器と同様に、例えばガラスまたは融合シリカの微小チップ上に合体させることができる。その様な、“チップ上の研究室”は、原則として、微量の材料の効果的な利用または操作を可能とする。意図した処理が導入された後に、処理された化合物は、更なる分析操作を遂行するために都合の良い空間的に集中した形態のチップ上で利用可能になる。試料成分の体積はナノリットルのオーダーであるため、連続する操作は好ましくは同じデバイス内で遂行されるべきである(例えば、Effenhauser et al., Anal. Chem. 67:2284-2287, 1995を参照のこと)。この強制は、しかしながら、質量分析器のようなある種の強力な分析器具の効果的な利用をそれほど許容しない。

発明の要約

この発明は、ナノリットルまたは他の微量の流体試料を、微細組立チップのような微小デバイスの空間的に集中した環境から、“オフチップ”の分析または収集デバイスに向けて、試料体積を増加させることなく効果的に移送することを許容する微量流体処理システムを指向している。この発明の流体処理システムは、1以上の毛細柱の形態のチャネルとして本体または基板内に組み立てられる。前記基板は、シリカやポリマープラスチックのような適切な非導電性材料、ま

たはステンレススチールや貴金属のような適切な導電性材料、またはシリコンのような半導体材料から製造される。この発明の微小デバイスは、適用された試料に対する連続したまたは同時の分析または収集をオフチップで行うために、前記

1以上のチャネルの端部に整合した1以上の出口を有する。この出口は、例えば、エレクトロスプレー質量分析法による分析(ESI/MS)のために、大気圧化学イオン化質量分析法による分析(APCI/MS)のために、マトリクス支援レーザー脱離イオン化質量分析法(MALDI/MS)のために、核磁気共鳴分析(NMR)のために、圧搾空気または超音波式に支援されたスプレー試料処理のために、電気化学、導電性、またはレーザー誘起蛍光のオフチップ検出システムに移送するために、あるいは例えば収集毛細柱内または収集膜上の特殊な破片の収集のために、試料を移送するように構成される。試料の移送は、小滴、スプレー(噴霧)または流れ、あるいは望まれるときは、移送された試料を受ける器具またはデバイスによって都合の良い手法で行われる。移送される流体は、液体または気体の形態をとる。

微小デバイスの前記チャネルは、流体試料に対する連続したまたは同時の処理を許容するためのどのような形態でも良い。この発明の1つの実施例では、前記チャネルは空間的に離れた形態に配列され、各チャネルはそれぞれの試料の導入部と出口を有する独立した微小分析システムを代表する。他の実施例では、微小デバイスの前記チャネルは、環状パターンに配列され、全てのチャネルは、前記微小デバイスの1つの表面に集積的に形成された1つの出口に集中している。出口は、この出口を介して分析用の試料を受け取る質量分析器や膜のような外部デバイスとのインタフェースとして適用される。

いかなる実施例においても、各チャネルは電気接点を有し、それにより電気回路の経路がチャネルに沿って形成されるようになっている。例えば1つの電気接点はチャネルの入り口側に設けられ、そして他の1つの電気接点は出口側に設けられる。変形された配置では、チャネルの出口より外側の外部接点によって電気回路が完成される。例えば、1つのチャネルの出口が質量分析器用のエレクトロスプレーイオン源として使用されている場合、質量分析器のサンプリング孔は、対向電極として機能する。電気回路をチップ上の各チャネルに順番に切り換えること

により、複数の分析用試料はチップから外部に移送される。分析が終了すると、このチップは廃棄される。かくして、この発明はフラスッキングのような操作を軽

減し、また質量分析器やその他の分析および／または収集用のデバイスの効果的な使用を提供する時の動作過程の試料の繰り越し問題をなくすことができる。

試料は、この発明の微小デバイス上のチャネル内に種々の方法によって導入され得る。例えば、圧力、動電学的注入、または他の技術、および電流および／または圧力降下が、チャネルに沿って試料成分を移動させるために適用される。チャネルは、例えば質量分析器への流体移送用だけに機能するか、あるいはチャネルは、種々の試料操作、例えば毛細柱式電気泳動（CE）またはポリメラーゼ鎖反応（PCR）のような微小準備または分析的操作用の環境として、あるいはいかなるタイプの試料化学の遂行のためににも機能する。チャネルは、予備濃縮、または試料の濃厚化を遂行したり、または脱塩のようなその他の処理段階のための膜やパッキング材料によって満たされる。更に、例えばチャネルの壁面に共有結合したり、あるいはチャネル内で自由である酵素によって、試料成分のその他の修正が可能である。パッキング材料は、チャネルの壁面に結合したり、あるいは磁気粒子のような他の成分を含むことができる。この磁気粒子は、磁界が適用されたときにパッキング材料をその場所に保持するためのものである。磁気粒子はまた、外部磁界を使用することにより、流体をチャネルの内側に効果的に混合させるために使用され得る。パッキング材料をその場所に保持するために、微小機械フィルムまたは他の静止構造も使用できる。その代わりに、静止構造が微小機械化されたり、製造されたり、またはパッキング材料の代用をする高い表面領域を提供するために、チャネルの表面に形成されたりしても良い。試料を供給する他の方法は、ハイブリッド微小機械化システムとして小型化された複数の試料ホルダをチャネルの入り口部分に取り付けることである。

試料は、チャネル内の短い開始ゾーンへ導入されたり、チャネル全体を完全に満たすことができる。チャネルの小領域だけを試料で満たすことは、電気泳動やクロマトグラフィーのような試料成分のオンチップ分離が実行される場合には都合がよい。チャネル全体を試料で満たすことは、質量分析法による構造分析のために試料注入／エレクトロスプレーイオン化のような試料の長い流れを、オフチップ分析が要求する場合に有利である。

多くの場合に、液体流は、試料内のアナライト（analyte）を、特定のチャネル内に、またはチャネルの長さ方向に沿って、または出口を経由してチャネルから送り出すように、輸送することを要求される。それ故、要求される流体移送を支援するために、この発明の微小デバイスの内部にまたは関連してポンピングデバイスが使用される。例えば、試料液体の移動を果たす熱膨張を起こすために加熱素子が使用されるか、あるいは微小な気泡を生成するために加熱素子が使用される。後者の場合、気泡の膨張がチャネル内の試料の移動を生じさせる。他の選択技には、オンチップの電気分解によって生成された1もしくは複数の気体の圧力によるポンピングが含まれる。流れはまた、チャネルに沿った圧力降下により、またはチャネル内側の電気浸透によって生成される。

試料がチャネルの端部に移動すると、それらはこの発明の微小デバイスの外部において、種々の技術による検出や分析に供される。これらの技術には、質量分析、核磁気共鳴、レーザー誘起蛍光、紫外線検出、電気化学的検出などが含まれる。各チャネルの端部は、試料体積の移送を助長するように構成されたチップを備える。質量分析が解析の方法である場合、各チャネルの端部には、微小エレクトロスプレーイによって質量分析器のサンプリング孔内にイオンを移送することを許容するエレクトロスプレーイ出口即ちチップが、微細組立技術によって形成される。他の出口の構成は、気圧または超音波で支援されたスプレーイによる試料移送に使用される。更に、移送される試料が、液体キャリアによってチャネルに輸送された溶解した気体である場合、出口は、スプレーイ移送用に液体キャリアを加熱して試料を気相に復帰させる様に構成される。チャネルの出口側端部は、エレクトロスプレーイ・チップとして機能する構成および／または大きさにする。あるいは、そのチップが、チャネルの延長部として、またはチャネルへの付属物として形成される。基板の端部表面は、隣接する出口の間で囲みをつけ、汚染転移（クロス汚染）を最小にする。あるいは、基板は、湿らない材料で製造され、または化学的に湿らないように修正され、これにより外部に出て行く液体自身がエレクトロスプレーイを提供できるようにする。必要であれば、微小デバイスは、移動可能なステージの上に搭載され、それにより各出口が順番に質量分析器またはそ

の他の有用なデバイスのサンプリング孔に対し正確に配列されるようにする。

この発明は、シース(sheath)流体(例えば、液体または気体)において、または要求される分析のタイプとチャネルから出て行く試料のサイズに依存するシースレス(sheathless)・モードにおいて使用できる。シースレス構成では、出口はチャネルの端部に形成される。シース液体が要求される場合(例えば、エレクトロスプレーに先行して、またはシース液体を經由して電気的接続を提供することに先行して、液体、化学物質および/または標準液を追加するために)、出口は2つのチャネルの集中点において形成され、そして1つは試料を供給し、他の1つはシース液体を供給する。カチオン・モードおよびアニオン・モードの双方におけるアナライトの選択的分析は、電界の極性の迅速な切り換えによって容易に実行される。

異なるサイズのチャネルが同じ微小デバイス上で使用され得る。例えば、大きなチャネルは浄化操作に使用され、小さいチャネルは処理操作に使用される。更に、試料または試料の成分の化学処理、分割、分離または検出のような他の操作が、チャネルへの試料導入に先行して、デバイスの他の領域で実行される。かくして、更なる分析や収集のために試料やその成分をチップ外部に移送することに先行して、この発明のデバイス内で開始試料およびその成分の双方について試料化学を遂行し、または微小予備準備および分析操作を導入することが可能になる。加えて、試料の検出が、例えばオフチップ分析と検出用の相補的制御情報を提供できるファイバ光学的検出システムによって、またはレーザ誘起蛍光、伝導性および/または電気化学的検出器のような他の好適な検出器によって微小デバイス本体の上で遂行される。

この発明の微小デバイスの好適な組立方法は、それ自体当業者には良く知られたものであり、例えば、フォトリソグラフィおよびエッチング技術、レーザ加工、ステロリソグラフィのような多層組立技術、そしてスタンピング、封止(モールドイング)または鋳造技術を含んでいる。

チャネルは、円筒形状、台形形状、その他の断面形状であり得る。チャネルのパターンは、単一平面において直線的または曲線的である。更に、微小デバイスは、独立した接続されていないチャネルの複数のそのような層を含んでいる

。この代わりに、個別のチャネルは、希望する入り口から希望する出口に向けて試料を移送することを可能にするために、2以上の平面の間に延びることができ、チャネルはまた、そのような移送を可能にするために、いかなる必要な長さにもなり得る。その最も基本的なものでは、チャネルは1つの入り口と1つの出口とを結合する単なる直線状のスリットである。

緩衝液貯蔵器、反応チャンバ、試料貯蔵器、および検出セルもまた、個別のチャネルに沿って組み立てられる。より複雑な構造は、積層(stackings)により、さもなければ2以上の微細組立デバイスの結合(アセンブリング)により製造される。加えて、試料貯蔵器のような個別の器具ブロック、前処理または分離チャネル、および出口は、別々に微細加工され、そしてエレクトロニクスのハブリッド集積回路を形成するのと概ね同じ手法に従って、1つの完成したシステムに組み込まれる。微細組立技術は精密であり、選択されたチャネルと出口の形状、寸法に関して高度な再現性を有する。

この発明の微量流体処理システムは、質量分析器のような強力な分析デバイスを、現在可能であることに比べて、より一層効果的に使用することを可能にする。加えて、この発明のシステムは、数多くの試料を自動分析するために好適なコスト効率に優れた廃棄可能なデバイスとして製造され得る。この微小加工のアプローチを使用することにより、質量分析法による高度のスループットが可能になる。加えて、少ない体積および量の試料の処理が促進され、そして貴重な試料と試薬の消費が低減される。適用には、スクリーニングや診断方法のように特に高度のスループットと汚染転移の最小化が要求される研究室の分析方法、および新鮮なコラムが各操作毎に要求される薬動学(ファーマコキネティクス)のより同様の他の分析方法が含まれる。

この発明の他の特徴と利点は、以下に示すこの発明の好ましい実施例の説明から、および請求の範囲から明らかになる。

図面の簡単な説明

図1aは、この発明の微量流体処理システムの一例の実施例の平面図である。この図では、試料移送に関連するチャネルは単一平面内で平行に配列されている。

図1 bは、追加的なウェル延長部を示した、この発明の実施例の断面図である。

図1 cは、付加された試料／電極ブロックを示した、この発明の実施例の断面図である。

図1 dは、試料移送用の結合されていないチャネルの複数の層を示した、この発明の実施例の断面図である。

図1 eは、複数平面構成のチャネルを示した、この発明の実施例の断面図である。

図2 aは、この発明の微量流体処理システムの他の実施例の平面図である。この図では、試料移送に関連するチャネルは環状に配列され、共通出口内に集中している。

図2 b－2 dは、図2 aに描かれた出口の3つの異なる実施例の側面図である。

図3は、チップ中央の孔の縁部上の分離した出口に各チャネルが終結する試料移送チャネルの環状配置の他の例を示す。

図4は、この発明の他の実施例におけるチャネル配置の平面図である。この図では、出口はスプレイ部分として構成され、シース液体と共に、オフチップ試料操作の気圧式スプレイまたはエレクトロスプレイの何れにも使用される。

図5は、複数のチャネルが1つの出口に集中した、この発明の他の実施例のチャネル配置の平面図である。

図6 aは、質量分析器に対するエレクトロスプレイ・インターフェースとして使用される図1 aの微小デバイスを描式的に示す構成図である。

図6 bは、図8 aで指示された部分の拡大図である。

図7 aおよび7 bは、図1 aの微小デバイスの、同じ幅および深さの2つの選択されたチャネルから0.01 mg/mlのミオグロビン(200 nl/ml)を注入したときのエレクトロスプレイ質量スペクトルを示す。

図8 a－8 dは、微小デバイスの異なるチャネルからメタノール／水／酢酸(75/25/0.1)中に異なる試料を注入したときのエレクトロスプレイの質量スペクトルを示す。図8 aの試料は0.1 mg/mlのミオグロビン、図8

bの試料は0.1 mg/mlのエンドルフィン、図8 cの試料は0.1 mg/mlのヒト成長ホルモン、図8 dの試料は0.1 mg/mlのエビクイチン(ubiquitin)である。

図9は、メタノール／水／酢酸(75/25/0.1)中の0.001 mg/mlのミオグロビンをESI/MS検出した時のエレクトロスプレイ質量スペクトルを示す。

図10は、図1 aの微小デバイスからメタノール／水／酢酸(75/25/0.1)中に、0.05 mg/mlのヒト成長ホルモンと0.05 mg/mlのユビクイチンの混合物を注入したときの、前記デバイスをを使用することによる検出限界の研究中に得られたエレクトロスプレイ質量スペクトルを示す。

図11 aは、圧力を加えるシリンジ内のメタノール／水／酢酸(75/25/0.1)と共に、水溶液から0.05 mg/mlのヒト成長ホルモンを注入したときのエレクトロスプレイ質量スペクトルを示す。

図11 bは、メタノール／水／酢酸(75/25/0.1)の溶液から直接0.05 mg/mlのヒト成長ホルモンを注入したときのエレクトロスプレイ質量スペクトルを示す。

図12 aのバートiおよびi iは、pH8.2のトリス20 mM中に30 μMのメリチンを含み、メリチン／トリプシン比率=300/1(w/w)である場合の、オンチップでのメリチンのトリプチック温浸の、2つの異なる時点におけるエレクトロスプレイ質量スペクトルを示す。

図12 bのバートiおよびi iは、pH8.2の20 mM中に2 μMのカゼインを含み、カゼイン／トリプシン比率=60/1(w/w)である場合の、オンチップおよびオフチップでのカゼインのトリプチック温浸のエレクトロスプレイ質量スペクトルを示す。

図13は、60%のアセトニトリルと40%のH₂O中の短いDNA破片(20 mer)のエレクトロスプレイ質量スペクトルを示す。

発明の詳細な説明

この発明の微小デバイスは、オフチップでのみ利用可能な強力な分析および

／または収集システムを伴う、微小反応および分離システムの集積化を可能とする。この発明の一実施例が図1 aおよび1 bに示されている。この実施例は、一連のチャネルまたは溝を有する微小チップ基板または本体を含んでいる。これら一連のチャネルまたは溝は、ガラス本体またはチップの平坦な1つの表面に、それらに関連した試料入り口および緩衝液貯蔵器に沿って平行に配列されるように組み立てられたものである。出口は、前記チップの縁部上の、それらに対応するチャネルの端部に組み立てられる。前記チップの溝部は、チャネルを包囲するカバー板で覆われる。

図1 aを参照すると、チップ(10)は、関連するカバー板は図示されていないが、微小チップ基板(11)の表面を全て同じ幅および深さにエッチングした9個の平行なチャネル(12)を有している。チャネルは、チャネル配列を最適化するために、3つの異なる長さに形成されている。各チャネル(12)は、例えばチャネルを通して試料を注入するために、1つのチャネル内の試料に添加される異なる溶液を操作するために、そしてまた電気泳動緩衝液貯蔵器として使用するために、チャネルへのアクセスを許容する3つのウエル(13, 14, 15)に結合されている。各ウエルは、直径1 mm、深さ0.5 mm、容積0.4 μ Lを有する。各ウエル(13および15)は、溝またはチャネル(12 a)によって、対応するチャネルに結合されている。プラスチック製の微小チップ(図示せず)は、前記カバーの上に、且つ前記ウエルに関連して、ウエルの容積を例えば10 μ Lに増加するために取り付けられる。図1 bを参照すると、試料は、チップが試料導入の間配置される供給チューブまたはシリレンジの様な便利な手段によって、カバー板(13 c)の追加的なウエル延長部(13 a)および試料入り口(13 b)を通してウエル(13)内に導入される。

再び図1 aを参照すると、各チャネルの端部で微小チップ基板の縁部にある出口(16)は、出口からエレクトロクロソブレイされる溶液を分離するために、2つの出口(16)の間の微小チップ基板の外部表面領域(18)上の湿らない皮膜、例えばポリジメチルシロキサンジオールを使用することにより、エレクトロクロソブレイ出口として機能する。図示の例では、チャネルは相互に6 mm離れて配置されている。変形例として、出口を分離し、チャネル相互間の汚染転移を最小

化するために、凹み(20)が、隣接する出口(16)間の微小チップ基板の外表面面に切り込みを入れることにより形成され得る。

図1 cに示すこの発明の実施例では、試料／電極ブロックが、微小チップ本体に取り付けられる別体の素子として提供される。図1 cを参照すると、本体(11)は、前記本体の1側面に沿って配置された試料／電極ブロック(30)を備えている。このブロック(30)は、供給チャネル(33)を縫由して対応するチャネル(12)の入り口の端部に接続される試料入り口(31)を備えている。電極(32)がブロック(30)によって支持されている。この電極は、高電圧電力を接続するために、供給チャネル(33)内に位置する一端と、前記ブロックの外側に位置する他端とを有する。この実施例では、内部で試料の前処理を行うために、供給チャネル(33)はパッキング材料(34)を含んでいる。図示のチャネル(12)は、外部の収集または分析デバイスへ移送するための液体試料をスプレイする出口チップを形成するために、テーパ付き端部(35)を備える。

ある種の適用のために、微小デバイス基板は、独立してチャネルには結合していない複数の層を含むように組み立てられる。図1 dを参照すると、この発明の実施例の断面図が、図1 aに示したこの発明の実施例による単一平面内において、それぞれが複数のチャネルを表す独立したチャネル(12 b)、(12 c)および(12 d)を示している。チャネル(12 b)、(12 c)および(12 d)を含む複数の層は、基板ブロック11 a内に1つの層が他の層の上に重なって積層された層を有する。各層の各チャネルは、図示のように、出口(16 b)、(16 c)および(16 d)で表されるそれ自身の出口にそれぞれ終結している。この実施例は、複数の試料のスクリーニングを高いスループットで行うためには、特に有用である。

上述した実施例では、チャネルは、概ね前記基板または本体の単一平面内に並んでいる。このチャネルはまた、図1 eに示すような2以上の平面の間に延びることでもできる。図示するように、チャネル(12 e)は第1の上側平面から第2の下側平面に向けて延び、そして微小チップ基板(11)の縁部の出口(16 e)に終結している。一般的に、チャネルは、意図したチャネルのパッキング液

度と微小チップデバイスの関連する成分を許容するために、基板または本体（1）の範囲内でどのような構成をとることもでき、またどのような都合の良い経路に追従することもできる。

2つの与えられたチャネル間の距離は、汚染転移を最小化することに加え、要求されるチャネルの濃度に依存し、また関連する化学物質に依存して、選択される。低いチャネル濃度が要求される場合、個々のチャネル間（および個々の出口間）の距離は、数ミリメートルになり得る。この場合は、デバイス全体は、オフチップ（微小デバイス外）の分析器に対し各出口を精密に位置決めするために、移動ステージ上に搭載される。高いチャネル濃度が要求される場合は、チャネルおよびそれに関連する出口相互間は、接近する（数10ミクロンだけ離れる）。この場合、移動ステージは必要ない。

この発明は、図2aに示されたチャネルの構造を伴うように実装することでもできる。図2aを参照すると、本体（40）内に、毛細管チャネル（42）の配列が環状またはスボーク状配置として提供されている。チャネル（42）の内側端部は、共通出口（46）に直面している。チャネルの入り口端部は、図示するように、試料入り口（56）と緩衝液貯蔵器（52）に結合している。一般的には、金薄膜の電極が、基板（41）上に形成されるか、または基板（41）に固着される。各電極は、対応する緩衝液貯蔵器の内部に位置した一端と、外部電源へ接続するためにアクセスできる他端とを備える。試料入り口（56）と緩衝液貯蔵器（52）は、液体を供給するために、または関連した部分および/またはチップが基板の表面に向けて、またはそこから外側に延長して供給装置と結合するために、アクセスすることができ、出口は、種々の構成をとり得る。図2bを参照すると、基板のチャネルを囲むカバー板（43）から外側に延長されたエレクトロロスプレイチップ（48）に結合された出口が図示されている。このチップは、一般的には1〜60マイクロメートルの出口孔を有する。図2cの実施例では、出口（46）は電界放射チップ（50）の配列に結合している。このチップは、それぞれ直径約1〜10マイクロメートルの出口孔を有する。更に変形した出口の構成が図2dに示されている。この例では、ノズル孔が、出口（46）に隣接したカバー板（43）中の凹部（49）内に形成されている。この

ノズル孔の直径は、約1〜50マイクロメートルである。

図3に示される異なる実施例では、チャネル（62）は規則正しく離れて環状に配列されるように、基板（61）内に配置されている。チャネル（62）の外側端部は、対応する貯蔵器（69）に結合している。各貯蔵器（69）に対しては、上述した実施例のように、電極が設けられている。前記チャネルのそれぞれは、個々の出口（66）に向けてテーパ付けされた内側端部を備える。個々の出口の全ては、基板（61）内の前記配列の中心部の単一のホール（68）を通してアクセスできる。それぞれのチャネルは、意図する能力と操作要求に適合するために、1以上の試料貯蔵器と1以上の緩衝液貯蔵器を有する。

図4は、試料分離/注入チャネル（72）とシース（試薬）液体チャネル（73）の対を備えた実施例を示している。各対は出口（76）に集まっている。出口は、シース液体または気体と共に使用されるスプレイ部である。気圧式スプレイでもエレクトロロスプレイでも、オフチップ試料分析または収集用に適用できる。シース・モードにおける試料のエレクトロロスプレイ移送のために、高電圧電源（78）が試料貯蔵器（74）とシース貯蔵器（75）の両電極（79）の間で接続される。この代わりに、貯蔵器（74）または（75）の電極と、出口（76）に隣接する質量分析器の入り口部における電極との間に、電圧を印加することもできる。第1の配置では、出口（76）におけるエレクトロロスプレイ電位は、合計印加電圧と両チャネル（72）および（73）の抵抗値の関数である。第2の配置では、出口（78）におけるエレクトロロスプレイ電位は、試料貯蔵器に印加された電圧に直接比例する。出口はまた、それらの電位を能動的に制御するための電極を含んでいてもよい。

シース液体流は、試料チャネル内の流れに対する前述したと同様の方法によって、制御され得る。シース液体の成分は、希望する適用に依存する。シース液体は、例えばエレクトロロスプレイ溶液のpHを制御するように、水/揮発性酸（または塩基）の有機溶液を含むことができる。シース液体はまた、マトリクス支援レーザ脱離および連続飛翔時間（TOF）型質量分析器での分析のために、適当なマトリックス（例えば、ジヒドロベンゾニク酸、シナズニク酸）の溶液を含むことができる。エレクトロロスプレイおよび気圧支援式スプレイの双方が、

この場合には使用できる。レーザおよび/またはマトリクス支援レーザ脱離イオン化は、例えば膜やステンレススチール等の外部支持体上の微小デバイスから溶液の析出が生じた後に成し遂げられる。

図5は、複数の入り口(84)と、1つの出口(86)に集まる複数のチャネル(82)を備えた実施例を示している。図5には、その様な2つの配列が示されている。各チャネル(82)には、オフチップ分析を改善するために、例えば校正用の標準液、液体シース流体、または化学試薬を含む異なる複数の流体が供給され得る。各チャネル内の流れは、圧力制御される。あるいは調整された電流分配器(88)が、チャネル内の電気泳動および電気浸透の精密制御のために使用される。

上述したように、この発明の微小チップデバイスは試料を質量分析器に移送するためのエレクトロスプレー・インターフェース(ESI/MS)として使用され得る。図6aを参照すると、質量分析器での検出用試料注入効率を増加するために、図1aの微小チップ(10)が3次元ステージ(21)上に搭載されている。このステージは、図6bに示すように、質量分析器(23)の試料孔(22)に対するチャネル出口(16)の精密な位置決めを可能とする。チャネル(12)に接続された1つのウエル(14)は、電気泳動用の緩衝液貯蔵器として使用されている。他の1つのウエル(13)は、試料入力用で使用される。第3の利用可能なウエル(15)は、閉鎖され、この実施例では使用されない。試料注入実験が行われるとき、ウエルは、例えばプラスチック製のストッパによって気密にされ、チャネル内の流体試料を対応するチャネル出口に向けて移送するよう圧力が加えられる。

低電流、高電圧の電源(24)は、対応するチャネル内の試料をエレクトロスプレー移送するために、緩衝液貯蔵器ウエル(14)に挿入された電極(25)を介して各チャネル(12)へ順番に電圧を印加する。高電圧電源(24)はグラウンド(26)に接地される。また質量分析器の第2のグラウンド(27)がある。前記電圧の大部分は、エレクトロスプレー出口(16)と質量分析器の試料孔(22)との間の空隙に印加される。かくして、試料のエレクトロスプレー移送が生起する。微小チップの9個のチャネルからの流体試料のエレクトロスプレ

イ移送は、シーケンシャルなモードで遂行される。1つのチャネルが試料分析器へ試料を注入している間は、他のチャネルは試料の準備に使用される。各試料分析器での分析の後に、次のチャネルがステージ(21)によって移動され、試料孔に位置決めされる。位置決めは、3次元ステージの位置を手で調整することによって手動式に実行され得る。または、ステージをステップモーターで移動させることによって、自動式に行うこともできる。一例として、最良の信号が得られるまで電圧を増加させることによって最適な電圧を決定し、その電圧は再調整することなく次のチャネルに使用される。出口と試料分析器の試料孔との間の距離は、厳密なものではなく、ミリメートル以下から数10ミリメートルの範囲内にあれば良い。

以下の実験例は、この発明の利点を示すために呈示されたものである。

実験例 I

異なる複数のチャネルから同じ試料を注入する

異なる複数のチャネルの能力を調査するために、図1aに示したこの発明の微小デバイスの実施例を使用して、 0.01 mg/ml のミオグロビン試料が同じ断面を有する2つの選択されたチャネルから注入された。図7aおよび7bに示すように、記録されたエレクトロスプレーの質量スペクトルの感度は、この2つのチャネルに関して極めて近似している。このことは、この発明の微小デバイスの準備に使用された微細加工技術が、再製造可能なチャネルを生成していることを意味している。実験によって決定されたミオグロビンの分子量は16,963であった。これは、実際の分子量16,950と比較した場合に、0.02%の精度限界を示している。スペクトル間の僅かな違いは、タンパク質の分析にとって一般的なことである。

実験例 II

高スループットの分析を導入するために

異なる複数のチャネルから異なる複数の試料を注入する

この発明の微小チップが、シーケンシャルな分析用の質量分析器に対するエレクトロスプレー・インターフェースとして使用できることを検証するために、

4つの異なる試料がシーケンシャルに処理された。各試料(75/25/0.1のメタノール/水/酢酸中の)は、図1aに示した微小デバイス上の異なるチャネルからスプレイされた。4つの分析された実験例に対応するスペクトルが、図8a~8dに显示されている。各試料に対し実験により決定された分子量(MWexp)、実際の分子量(MWact)および精度限界は次の通りである。

図8a: 0.1mg/mlのミオグロビン、MWexp=16, 953、

MWact=16, 950 精度限界=0.02%

図8b: 0.1mg/mlのエンドルフィン、MWexp=3438、3、

MWact=3438、精度限界=0.01%

図8c: 0.1mg/mlのヒト成長ホルモン、MWexp=22, 120、

MWact=22, 124、精度限界=0.02%

図8d: 0.1mg/mlのエピカイチン、MWexp=8565、

MWact=8557、精度限界=0.09%

各分析は、システムがシーケンシャル分析モードで動作しているときに、数分内で行われた。生化学試料の分析に対して非常に高いスループットである。この操作手法は1つのチャネルが試料の分析に使用されている期間に、試料準備が他のチャネルで導入され得ることを意味している。このモードでは、質量分析器の利用効率は、従来に比べて高いものとなり得る。図1aに示されたものと同様のデザインで、この発明の微小デバイスは、質量分析器の分析スループットを増加するために、20チャネルも備えるように組み立てることができる。更に、図1dに示したような、3次元配列のチャネルを有する微小デバイスは、より高いスループットの可能性さえ生じさせる。

実験例III

検出限界の研究

図9は、メタノール/水/酢酸(75/25/0.1)中の0.001mg

/mlのミオグロビン溶液を200nl/minで、微小デバイスの出口から質量分析器の試料孔に直接スプレイすることによって得られた、ミオグロビンのエレクトロスプレイ質量スペクトルを示している。この実験例の信号対雑音比は1

0:1よりも良好であり、検出限界が 10^{-8} Mよりも良好であることを示している。エレクトロスプレイ電圧は4.4kVであった。

実験例IV

試料混合物のエレクトロスプレイ

図10は、0.05mg/mlのヒト成長ホルモンと0.05mg/mlのエピカイチンの、メタノール/水/酢酸(75/25/0.1)中の混合物を、幅60μmおよび深さ25μmに微小加工されたチップのチャネルから200nl/minの流速でスプレイした場合の質量スペクトルを示している。エレクトロスプレイ電圧(4.3kV)は、チップの注入側から印加された。個々の試料成分に対応して多重に荷電されたイオンの分離したエンベロープが、スペクトル中で観測される。各試料成分の確実な分子量計算は、これらのデータから可能であり、そして実験的に決定されたMW値は、各試料が分離したチャネルから分析された時の実験例11の場合と同じであった。この実験は、複雑な混合物が微小デバイス内で部分的にまたは試料成分にさえ分離することなしに、分析され得ることを示している。質量分析器は、分離器具として機能する。分離された実験では、MS/MS操作は、個々のイオンの構造を推論するために使用できる。

実験例V

水溶液中の試料の分析

図11aは、シリンジ内のメタノール/水/酢酸(75/25/0.1)に圧力を加えて0.05mg/mlのヒト成長ホルモンの水溶液を注入した場合のエレクトロスプレイ質量スペクトルを示している。図11bは、メタノール/水/酢酸(75/25/0.1)の溶液から直接0.05mg/mlのヒト成長ホ

ルモン溶液を注入した場合のエレクトロスプレイ質量スペクトルを示している。この実験例は、いかなる有機溶媒も先行的に添加することなしに、水性試料を直接オフチップ(微小デバイスの外部で)エレクトロスプレイすることが、メタノールを供給された試料から得られるスペクトル(図11b)に比べて、高品質のスペクトル(図11a)を提供できること、および試料が完全に水性であっても、あるいはメタノールを供給された環境にあっても、実験的に決定された同じ分

子量の値22, 120が得られることを示している。標準的なエレクトロクロブレイ・インテグレーションを使用した場合、試料は一般的には有機添加物と共に供給される。しかしながら、有機添加物に耐性のない生化学的試料に対しては、水溶液の直接スプレイが、分析を実行する上で最良のアプローチとなる。

実験例VI

ペプチドおよびタンパク質のオンチップ温浸

図12aを参照すると、pH8、2のトリス緩衝液20mM中に、メリチン／トリプシン比率＝300/1(w/w)でメリチンのオンチップ温浸が導入されている。メリチンの濃度は40 μ Mであった。エレクトロクロブレイ質量スペクトル(i)は10分間の温浸によるものであり、またスペクトル(ii)は1時間間の温浸によるものである。2つの温浸時間の後に、同じ試料破片が検出されたが、異なるレベルであった。例えば、1つの生成イオンの温浸を表すピーク番号2が経時的に増加したのに対し、1つの分子イオンを表すピーク番号5は長い温浸期間の後に減少した。

図12bは、2 μ Mのカゼインのオンチップ温浸とオフチップ温浸との比較を示している。反応条件は、カゼイン／トリプシン＝60であることを除いて、図12aの実験で使用されたものと同様である。2つのスペクトルは実質的に同一のパターンを示している。これらの結果は、この発明の微量流体処理システムが、ペプチドとタンパク質の温浸運動の研究に使用できることを検証し、またオンチップおよびオフチップ温浸が全く同様の破片を生成することを示している。オンチップ温浸の成功はまた、エレクトロクロブレイ試料分析用の試料をチップ上に

に予備的に準備することが実現可能であることを示し、また試料処理工程を簡略化し、分析スループットを増加させることになる。

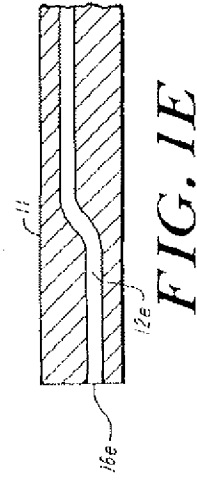
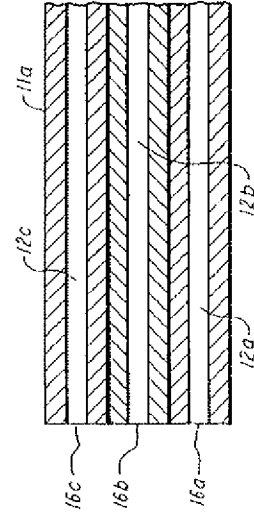
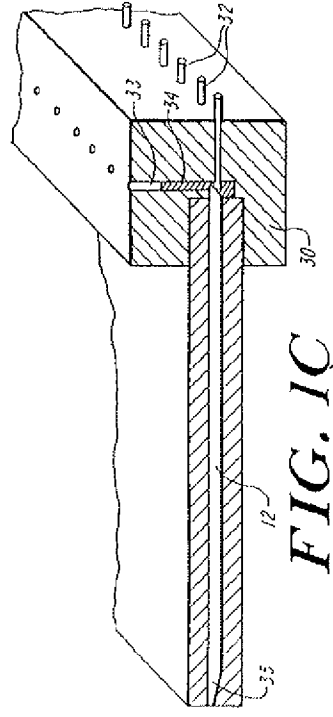
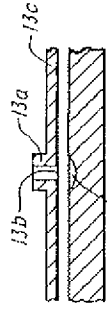
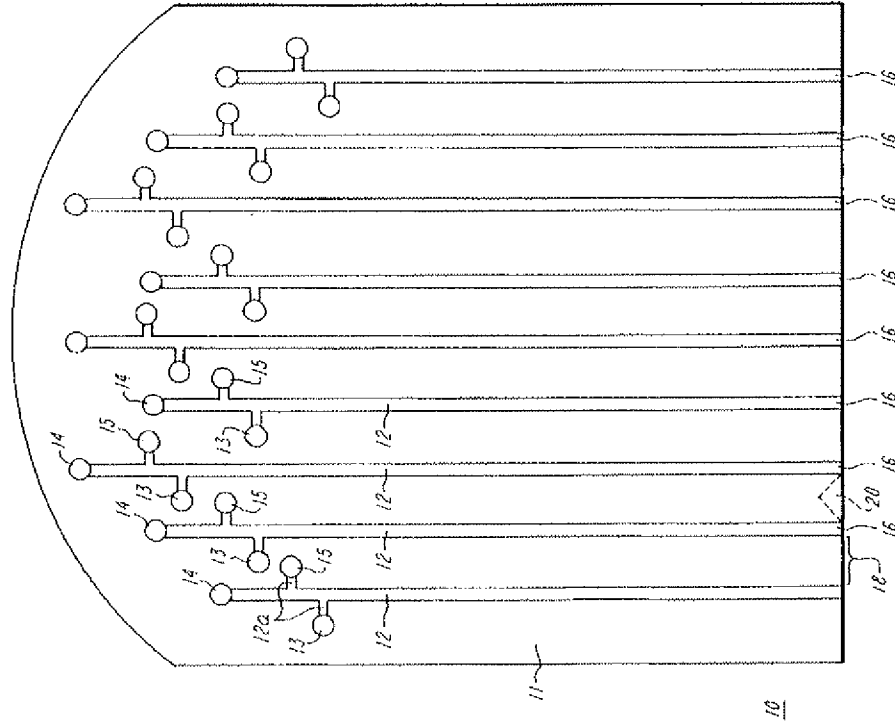
実験例VI

モデルDNA試料の分析

この発明の潜在能力を種々の試料の分析に利用するために、短いDNA破片(20mer)が、いかなる前処理もすること無しに、エレクトロクロブレイ質量スペクトル分析器で分析された。結果として得られたスペクトルが図13に示さ

れている。計算された分子量6155と比較すると、実験で測定された分子量は6164、3、精度は0.015%以内である。DNA試料は、試料の氮化を促進するための60%のアセトニトリルと40%のH₂O溶液によって、スプレイされた。上述したDNA分子量の決定精度の高さから、この発明がDNAの突然変異をスクリーニングするために分析できることが期待される。

この発明は、好ましい実施例を伴って説明されてきたが、前述の明細書を読んだ後に、当業者は、ここで述べた構成および手法に対する種々の変形、均等物の創生、およびその他の変更を行うことが可能となる。それ故、特許により与えられる保護の範囲は、添付した請求の範囲とその等価物によってのみ制限されることが意図されている。



【24】

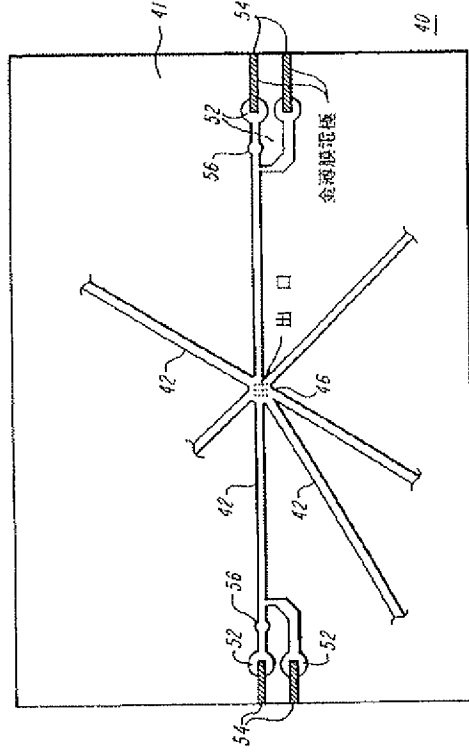


FIG. 2A

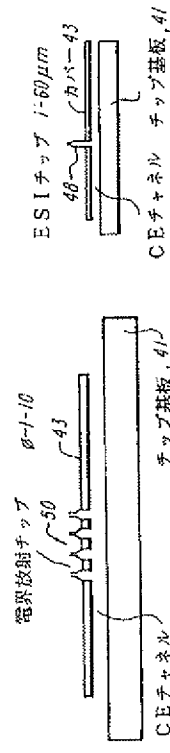


FIG. 2B

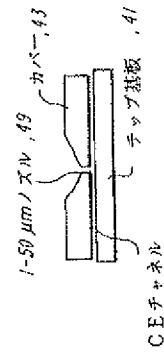


FIG. 2D

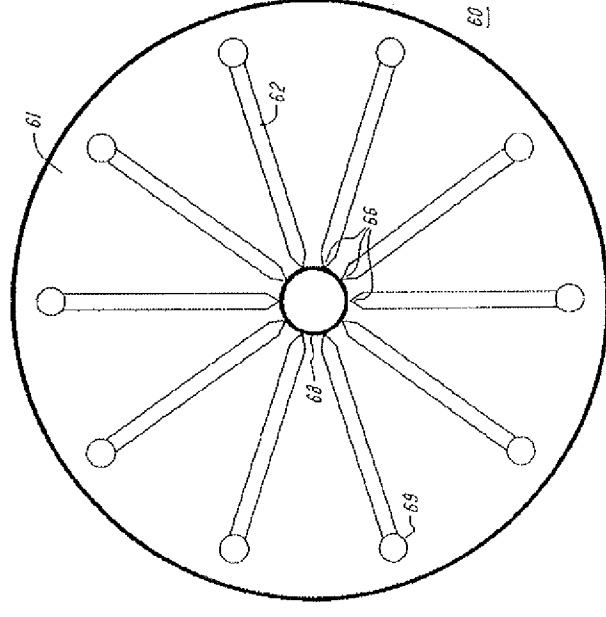


FIG. 3

【図4】

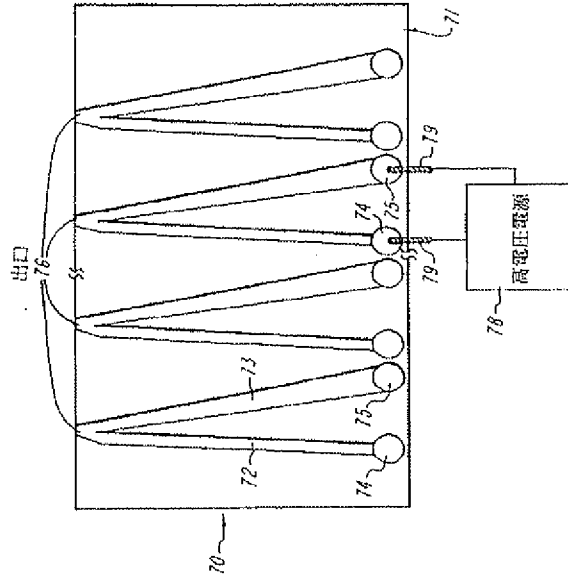


FIG. 4

【図5】

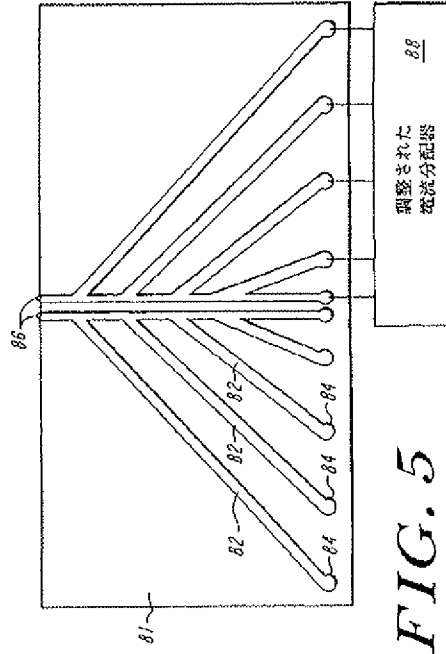


FIG. 5

【図6】

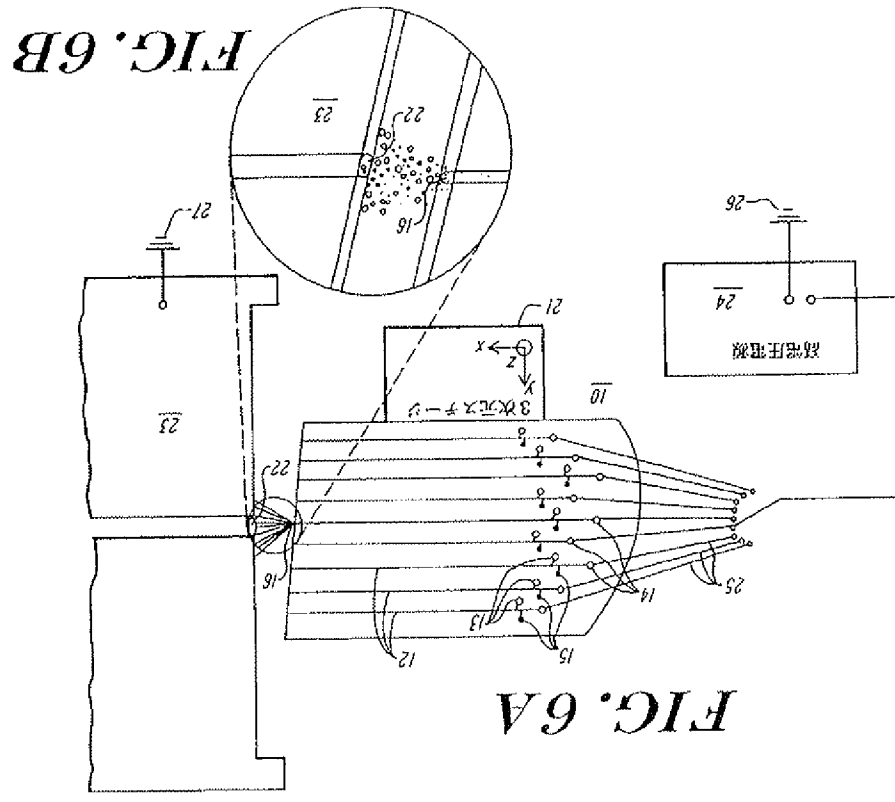


FIG. 6A

FIG. 6B

【図7】

FIG. 7A

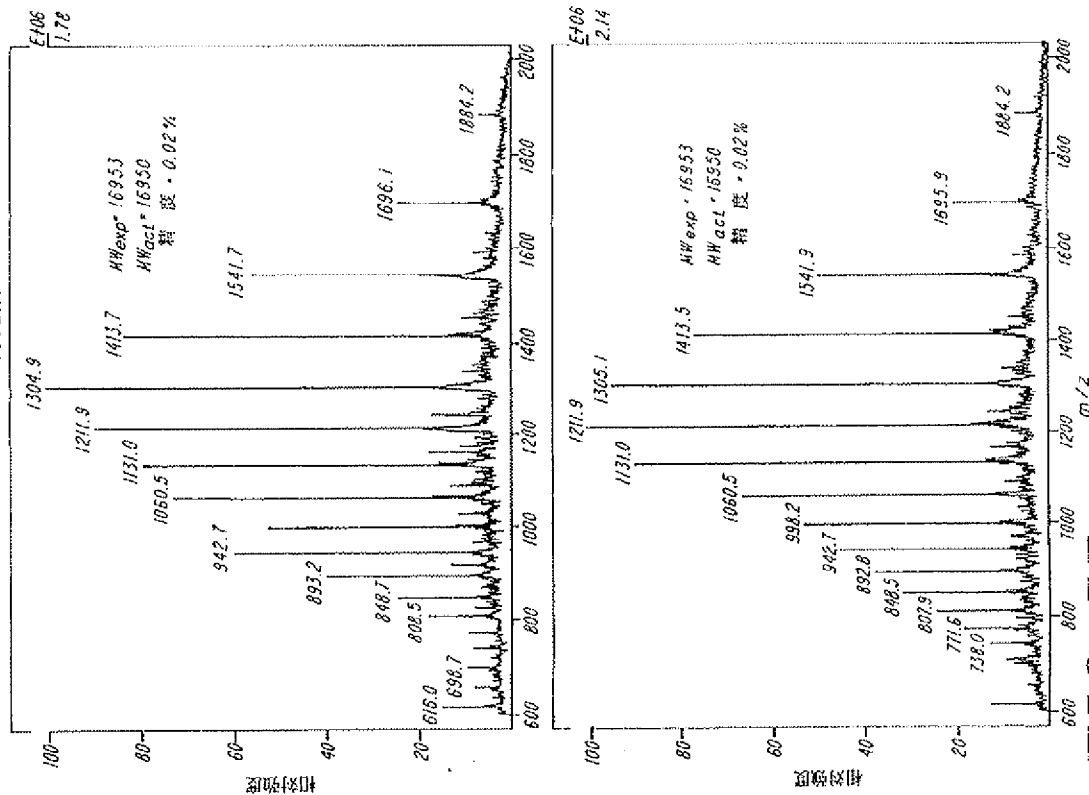
異なるチャネルから0.6 μ M
ミノグロベンの同じ試料

FIG. 7B

【図8】

FIG. 8A

各チャネルから異なる試料

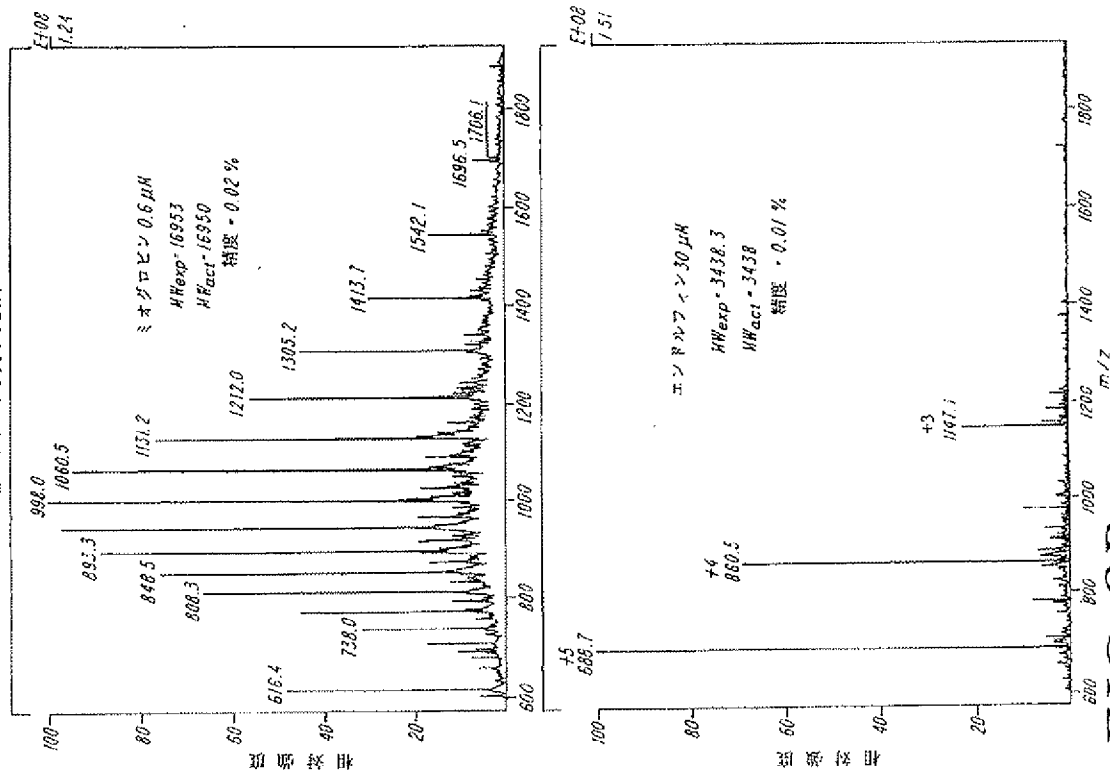
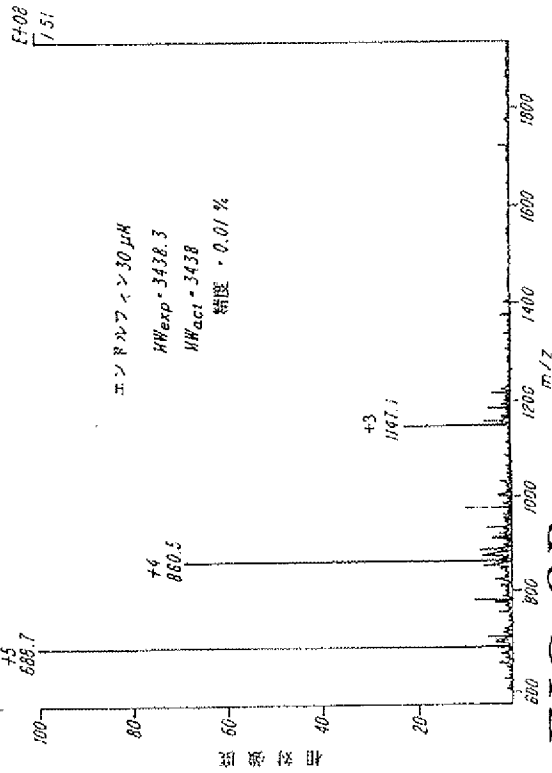


FIG. 8B



【図8】

FIG. 8C

各チャネルから異なる試料

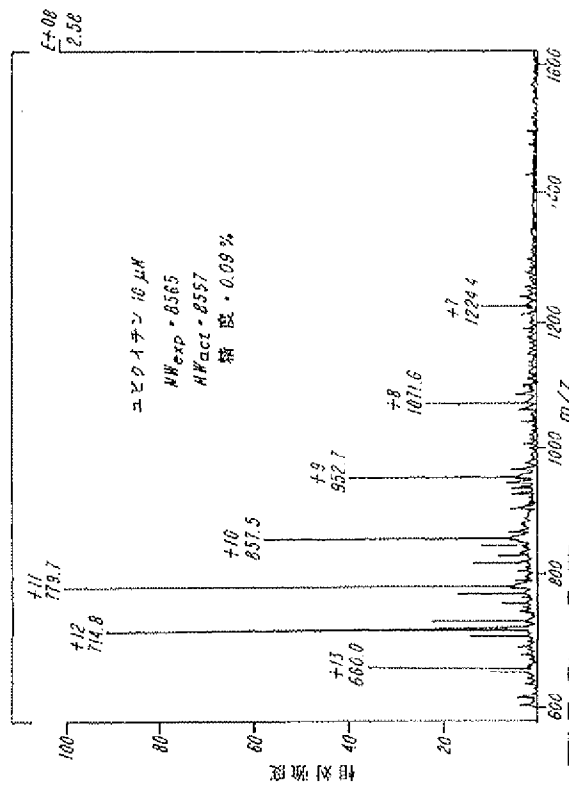
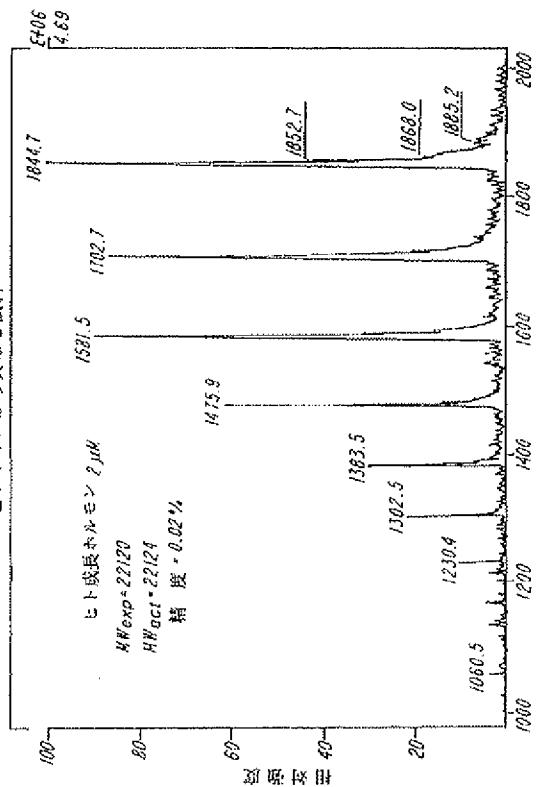


FIG. 8D

【図9】

60 mMのミオグロビンのスペクトル

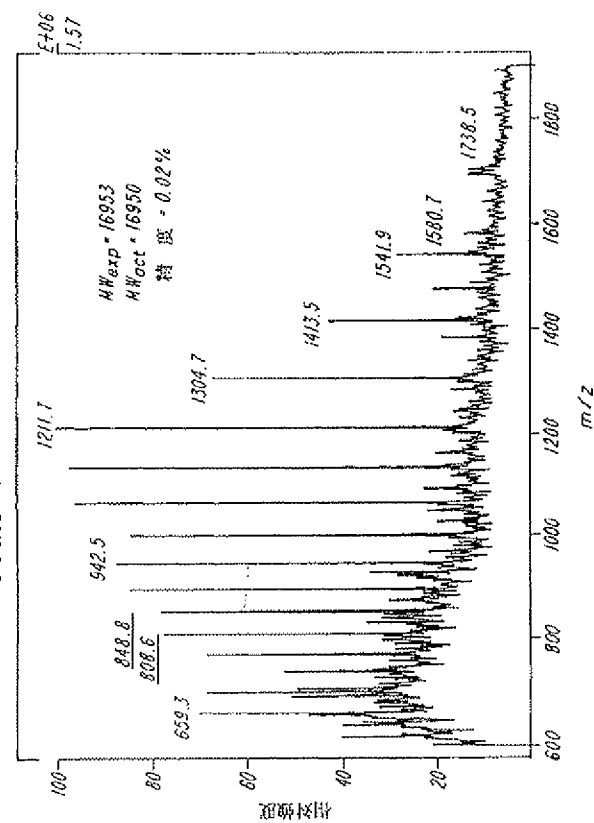


FIG. 9

【図10】

2 μ Mのヒト成長ホルモンと6 μ Mの
エビタイチンの混合物

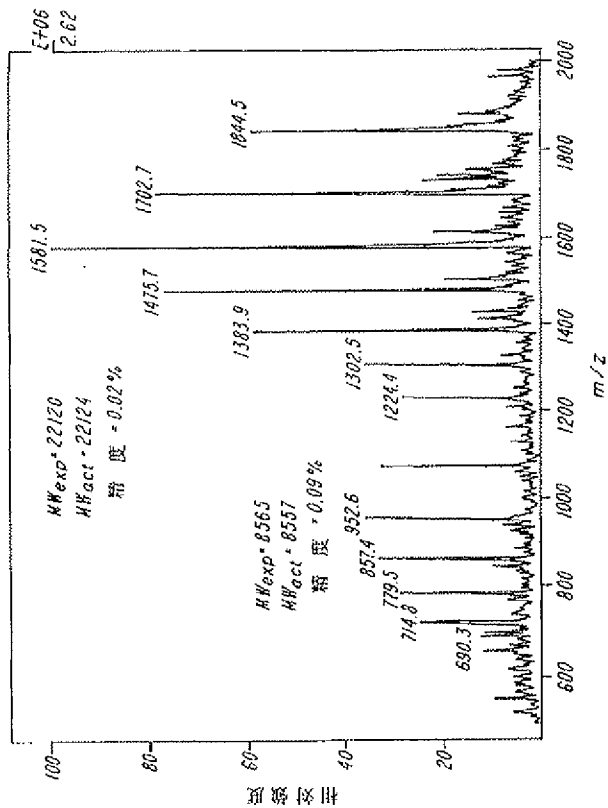


FIG. 10

【図11】

FIG. 11A H_2O 対 75% MeOH
ヒト成長ホルモン

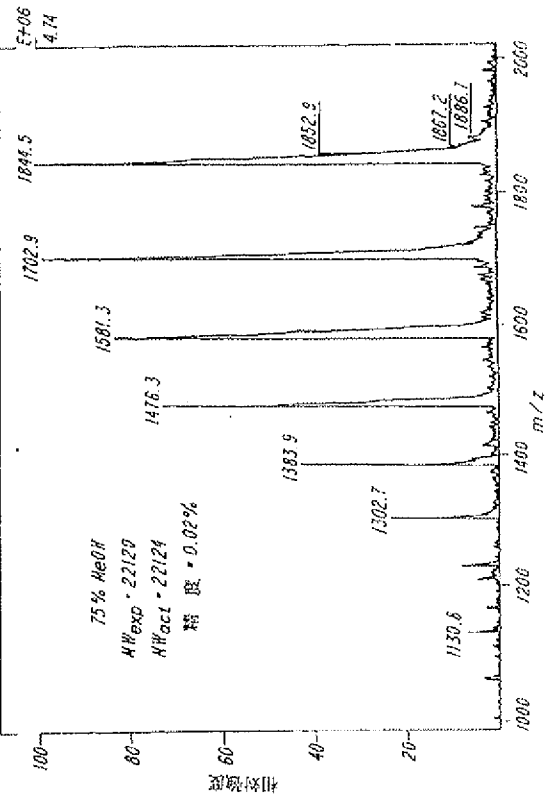
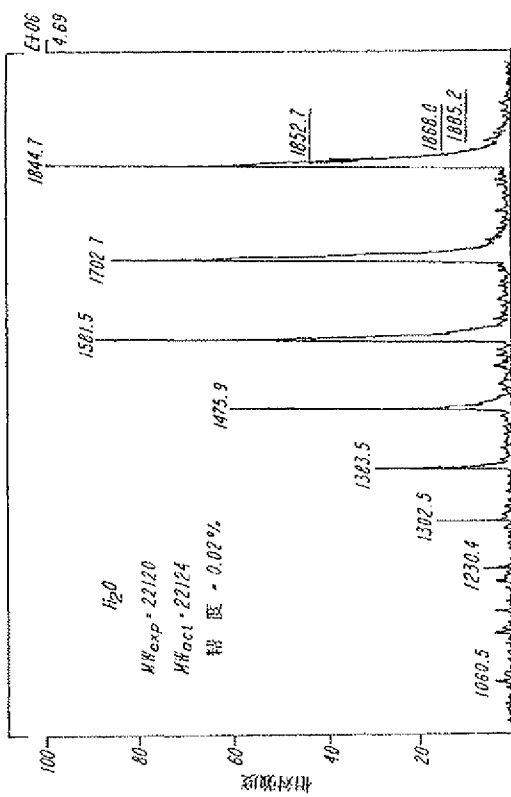


FIG. 11B

 UNIVERSITY OF MICHIGAN PRESS

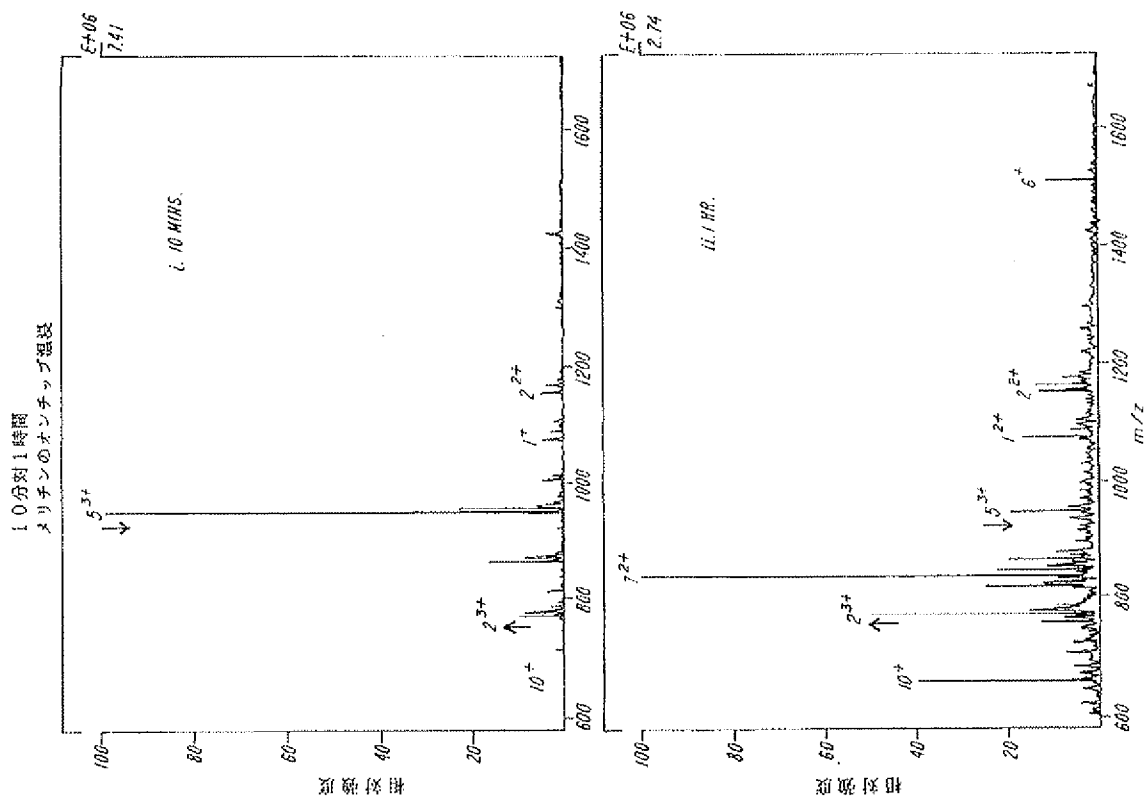


FIG. 12A

 UNIVERSITY OF MICHIGAN PRESS

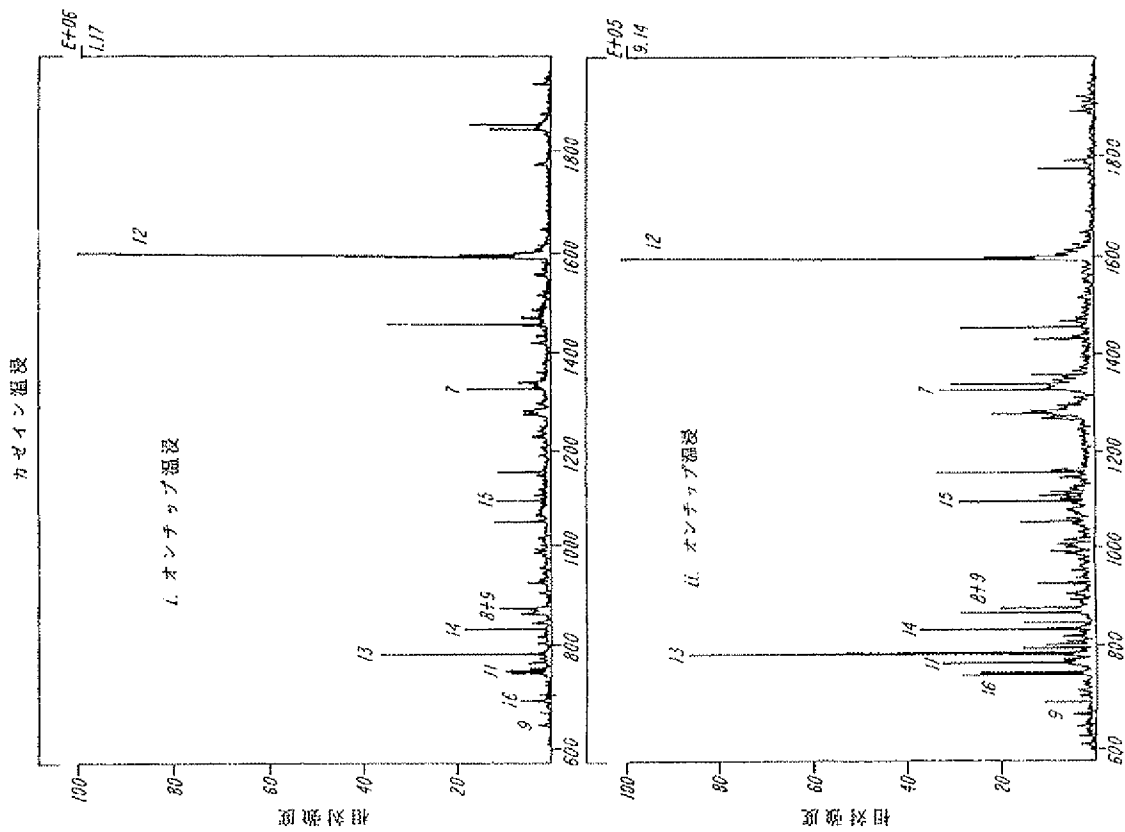
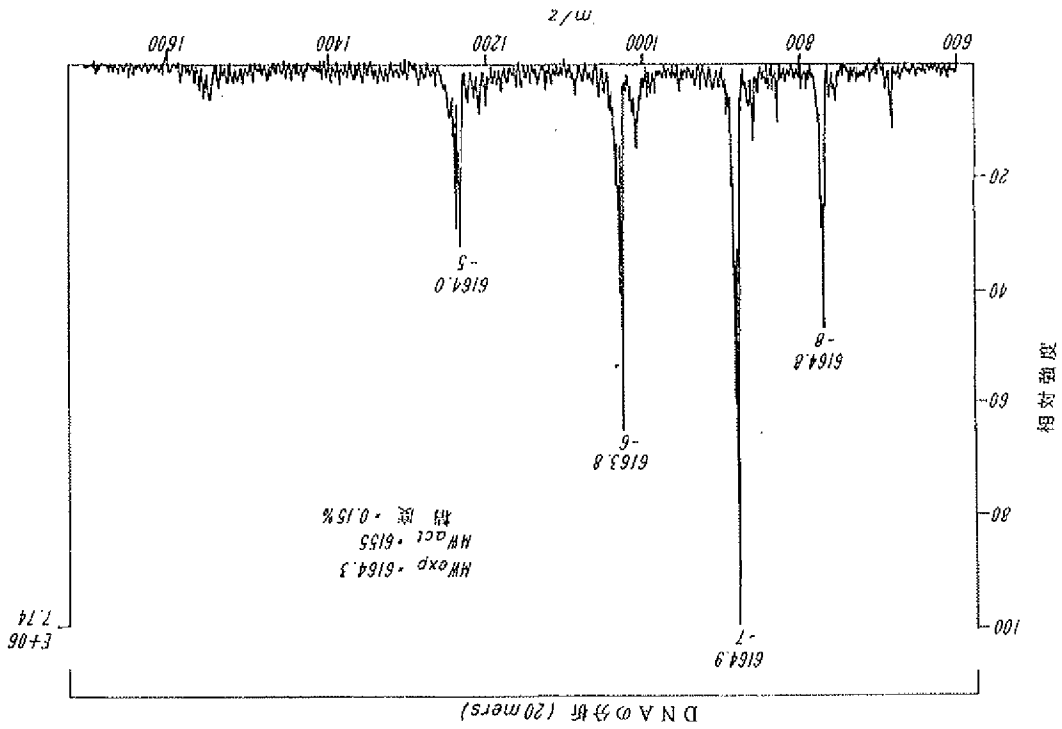


FIG. 12B

【図13】



【手続補正書】

【提出日】平成10年2月27日（1998.2.27）

【補正内容】

請求の範囲

1. 1以上のチャネルが内部に集積的に形成された基板を備え、小滴、スプレイまたは流れによって前記1以上のチャネル内を前記基板から外部の分析およびまたは収集システムに向けて通過する微量の液体試料を移送するために、前記1以上のチャネルは、前記基板の外表面から突出しまたは凹んだ1以上の出口に終結することと特徴とする微量液体処理システム。
2. 前記1以上のチャネルは、前記基板の1以上の主平面を横断することと特徴とする微量液体処理システム。
3. 前記基板は、前記基板の単一の主平面内に含まれた複数のチャネルを備えることと特徴とする請求項1の微量液体処理システム。
4. 前記基板は、複数の平行な前記主平面を備え、それぞれが複数の前記チャネルを含んでいることと特徴とする請求項3の微量液体処理システム。
5. 前記1以上の出口の少なくとも1つは、前記1以上のチャネルが通過する第2の平行な主平面とは異なる前記基板の第1の主平面に配設されていることと特徴とする請求項1の微量液体処理システム。
6. 前記基板は、光学的勾配材料であることを特徴とする請求項1の微量液体処理システム。
7. 前記基板は、非導電性材料であることを特徴とする請求項1の微量液体処理システム。
8. 前記基板は、導電性材料であることを特徴とする請求項1の微量液体処理システム。
9. 2つの前記出口の間の前記基板の表面部分は、凹んでいることと特徴とする請求項1の微量液体処理システム。
10. 前記チャネルの2以上は、前記1以上の出口の1つに終結していること

を特徴とする請求項1の微量液体処理システム。

11. 前記エレクトロロスプレイ出口は、前記1以上のチャネルに集積的に組み立てられていることを特徴とする請求項1の微量液体処理システム。

12. 前記エレクトロロスプレイ出口は、前記基板から分離して組み立てられ、そして前記1以上のチャネルの端部に固着されていることを特徴とする請求項1の微量液体処理システム。

13. 前記基板の前記1以上のチャネルに隣接する領域は、微量液体試料の試料化学または微小準備または分析操作を導入するために、および液体試料を前記領域から前記1以上のチャネル内に移送するために適用されることを特徴とする請求項1の微量液体処理システム。

14. 前記基板に固着され、液体を前記1以上のチャネル内に移送するために適用される貯蔵器または入り口を更に備えることを特徴とする請求項1の微量液体処理システム。

15. 前記1以上の出口の回りの前記基板の表面の部分は、前記1以上の出口に出て行く前記液体試料によって表面が濡ることを防止する材料で被覆されていることを特徴とする請求項1の微量液体処理システム。

16. 前記基板は、表面が濡らない材料であることを特徴とする請求項1の微量液体処理システム。

微量液体処理システム。

17. 前記エレクトロロスプレイ出口は、金属で被覆されていることを特徴とする請求項13の微量液体処理システム。

18. 前記1以上のチャネルの1つの内部表面は、前記基板とは異なる材料で被覆されていることを特徴とする請求項1の微量液体処理システム。

19. 基板を備え、前記基板には1以上のチャネルが集積化され、前記1以上のチャネルは前記基板の外表面から突出しまたは凹んだ1以上の出口に終結している微量液体処理システムを提供するシステムと、

前記1以上のチャネルの1つに液体試料を供給するシステムと、

前記チャネル内で前記液体試料を前記出口の方向に通過させるシステムと、

前記チャネルの前記出口を通して前記基板から前記液体試料を出し、そして

前記基板から小滴、スプレイまたは流れによって外部の分析および/または収集システムに移送するシステムと

を備えることを特徴とする微量の液体を処理するための方法。

20. 前記分析および/または収集システムは質量分析器であり、そして前記液体試料は、エレクトロスプレイ・イオン化によって前記質量分析器に移送されることを特徴とする請求項26の方法。

21. 前記液体試料は、圧搾空気式または超音波式噴霧によって、前記外部の分析および/または収集システムに移送されることを特徴とする請求項26の方法。

22. 前記分析および/または収集システムは、質量分析器であり、そして前記液体は、化学イオン化により前記質量分析器に移送されることを特徴とする請求項26の方法。

23. 前記液体試料は、マトリクス支援レーザー脱離イオン化によって、前記基板から前記外部の分析および/または収集システムに移送されることを特徴とする請求項26の方法。

24. 前記外部の分析および/または収集システムは、レーザ誘起蛍光による検出用であることを特徴とする請求項26の方法。

25. 前記液体試料を前記基板から出て行かせるステップにおいて、前記微量液体処理システムは、前記外部分析および/または収集システムに対し静止していることを特徴とする請求項26の方法。

26. 前記液体試料を前記基板から出て行かせるステップにおいて、前記微量液体処理システムは、前記外部分析および/または収集システムに対し移動することを特徴とする請求項26の方法。

27. 前記液体試料を前記基板から出て行かせるステップに先行して、前記液体試料または前記液体試料の成分は、前記チャネル内で検出されることを特徴とする請求項26の方法。

28. 前記基板は、液体試料を前記試料の成分に分離するためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を前記試料の成分に分離するためのステップを更

に備えることを特徴とする請求項26の方法。

29. 前記液体試料を前記試料の成分に分離するためのデバイスは、前記基板内に集積化されていることを特徴とする請求項36の方法。

30. 前記液体試料を前記試料の成分に分離するためのデバイスは、前記基板に取り外し可能に結合されていることを特徴とする請求項36の方法。

31. 前記1以上のチャネルの前記1つは、液体試料を前記試料の成分に分離するための前記デバイスを備えていることを特徴とする請求項36の方法。

32. 前記基板は、試料の温浸を発生させるためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を温浸するステップを更に備えることを特徴とする請求項26の方法。

33. 前記基板は、試料を脱塩するためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を脱塩するステップを更に備えることを特徴とする請求項26の方法。

34. 前記基板は、試料を予備濃縮するためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を予備濃縮するステップを更に備えることを特徴とする請求項26の方法。

35. 前記基板は、試料に親和力結合するためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料を親和力結合するステップを更に備えることを特徴とする請求項26の方法。

36. 前記基板は、試料をサイズ排除クロマトグラフィするためのデバイスを更に備え、前記方法は、前記試料をサイズ排除クロマトグラフィするステップを更に備えることを特徴とする請求項26の方法。

37. a. 液体試料を基板内に導入するための1以上のチャネルが内部に集積的に形成された前記基板を備え、前記1以上のチャネルは、小滴、スプレイまたは流れによって微量の液体試料を外部に移送するために、1以上の出口に終結している微量液体処理基板と、

b. 前記1以上のチャネル内に試料を導入する手段と、

c. 小滴、スプレイまたは流れによる前記微量の液体試料を受けるために、前記微量液体処理基板の前記出口に對し離れ且つ近接している外部の分析およ

び

／または収集システムとを備えることを特徴とする液体分析システム。

38. 基板と、

液体試料を導入するために前記基板の内部に形成された1以上の第1チャネルと、

追加の流体を導入するためのものであって、前記第1チャネルの1以上に集まって1以上の共通チャネルを形成する1以上の第2チャネルとを備え、

前記1以上の共通チャネルは、前記1以上の第1チャネル内を通過した微量の液体試料を、小滴、スプレイまたは流れによって、前記基板から外部の分析および／または収集システムに移送するために、前記1以上の出口における前記基板の外表面に終結している

ことを特徴とする微量液体処理システム。

39. 前記1以上の第2チャネルは、前記微量の液体試料に添加される追加の流体を導入し、前記追加の流体が流体シースとして機能できるようにするものであることを特徴とする請求項46の微量液体処理システム。

40. 1以上のチャネルが内部に集積的に形成された基板を備え、

小滴、スプレイまたは流れによって前記1以上のチャネル内を前記基板から外部の分析および／または収集システムに向けて通過する微量の液体試料を送るために、前記1以上のチャネルは、前記基板の外表面から突出した切頭円錐形の輪郭を有する1以上の出口に終結する

ことを特徴とする微量液体処理システム。

41. 前記出口は、前記基板に集積化されて組み立てられていることを特徴とする請求項48の微量液体処理システム。

42. 前記出口は、前記基板から分離されて組み立てられ、且つ前記チャネル

の終端に固着されることを特徴とする請求項48の微量液体処理システム。

43. 前記出口は、湿らない材料で組み立てられ、または湿らない材料で被覆

されていることを特徴とする請求項48の微量液体処理システム。

44. 前記基板は、湿らない材料で組み立てられ、または湿らない材料で被覆されていることを特徴とする請求項48の微量液体処理システム。

45. 1以上のチャネルが内部に集積的に形成された基板を備えた微量液体処理システムであって、

小滴、スプレーまたは流れによって前記1以上のチャネル内を前記基板から外部の分析および/または収集システムに向けて通過する微量の液体試料を移送するために、前記1以上のチャネルは、前記基板の平坦または湾曲した表面内の1以上の出口に終結し、

前記1以上の出口は、前記基板の平坦または湾曲の表面内の個々の凹部に位置している

ことを特徴とする微量液体処理システム。

46. 前記個々の凹部は、断面が円錐形状または球形状であり、また前記出口は、前記凹部の最底部またはその近傍に位置していることを特徴とする請求項53の微量液体処理システム。

47. 前記凹部の表面は、湿らない材料で形成されていることを特徴とする請求項53の微量液体処理システム。

48. 前記基板は、湿らない材料で形成されていることを特徴とする請求項53の微量液体処理システム。

49. 液体試料を基板内に導入するための1以上のチャネルが内部に集積的に形成された前記基板を備え、

小滴、スプレーまたは流れによって前記1以上のチャネル内を前記基板から外部の分析および/または収集システムに向けて通過する微量の液体試料を移送するために、前記1以上のチャネルは、前記1以上のチャネルの先端部によって形成された1以上の出口に終結する

ことを特徴とする微量液体処理システム。

50. 追加の流体を導入するための1以上の第2チャネルを更に備え、前記1以上の第2チャネルは、液体試料を導入するための前記チャネルの1以上に集ま

っていることを特徴とする請求項57の微量液体処理システム。

51. 液体試料を導入するための前記チャネルの1以上と前記第2チャネルの1以上は集まって、出口の1つに終結する1以上の共通チャネルを形成することを特徴とする請求項57の微量液体処理システム。

52. 前記1以上の第2チャネルは、前記微量の液体に添加する追加の流体を導入して、前記追加の流体が流体シースとして機能できるようにすることを特徴とする請求項57の微量液体処理システム。

53. 1以上のチャネルが内部に集積的に形成された基板を備え、

小滴、スプレーまたは流れによって前記1以上のチャネル内を前記基板から外部の分析および/または収集システムに向けて通過する微量の液体試料を移送するために、前記1以上のチャネルは、前記基板の平坦または湾曲した湿らない表面内の1以上の出口に終結する

ことを特徴とする微量液体処理システム。

54. 基板を備え、前記基板には1以上のチャネルが集積化され、前記1以上のチャネルは前記基板の外表面から突出しまたは凹んだ1以上の出口に終結している微量液体処理システムを提供するステップと、

前記1以上のチャネルの1つに液体試料を供給するステップと、

前記チャネル内で前記液体試料を前記出口の方向に通過させるステップと、

前記チャネルの前記出口を通して前記基板から前記液体試料を出し、そして前記基板からエレクトロスプレー・イオン化によって外部の質量分析器に移送するステップと

を備えることを特徴とする液体分析方法。

55. 基板を備え、前記基板には1以上のチャネルが集積化され、前記1以上のチャネルは前記基板の外表面から突出しまたは凹んだ1以上の出口に終結している微量液体処理システムを提供するステップと、

前記1以上のチャネルの1つに液体試料を供給するステップと、

前記チャネル内で前記液体試料を前記出口の方向に通過させるステップと、

前記チャネルの前記出口を通して前記基板から前記液体試料を出し、そして

前記基板から小滴、スプレーまたは流れによって外部の破片収集システムに移送するステップと

を備えることを特徴とする微量液体処理方法。

56. a. 液体試料を基板内に導入するための1以上のチャネルが内部に集積的に形成された前記基板を備え、前記1以上のチャネルは、微量量の液体試料を外部に移送するために、1以上の出口に終結している微量液体処理基板と、

b. 前記1以上のチャネル内に試料を導入する手段と、

c. エレクトロロスプレー・イオン化による前記微小量の液体試料を受けるために、前記微量液体処理基板の前記出口に対し離れ且つ近接している外部の質量分析システムと

を備えることを特徴とする液体分析システム。

57. a. 液体試料を基板内に導入するための1以上のチャネルが内部に集積的に形成された前記基板を備え、前記1以上のチャネルは、微量量の液体試料を外部に移送するために、1以上の出口に終結している微量液体処理基板と、

b. 前記1以上のチャネル内に試料を導入する手段と、

c. 小滴、スプレーまたは流れによる前記微小量の液体試料を受けるために、前記微量液体処理基板の前記出口に対し離れ且つ近接している外部の収集システムと

を備えることを特徴とする液体処理システム。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(6) : G01N 1/14, 3/00 US CL : 422/70, 81, 100; 436/179, 174, 180; 726/159, 864, 83 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classifications and IPC		Int. appl. No. PCT/US96/1943
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 422/70, 81, 100; 436/179, 174, 180; 726/159, 864, 83		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- Y	US, A, 5,376,252 (EKSTROM ET AL.) 27 December 1994, whole document.	1-9, 19, 20 and 25
Y	US, A, 4,708,782 (ANDERSEN ET AL.) 24 November 1987, figure 3	10-18 and 21-24
A	US, A, 5,180,480 (MANZI) 19 January 1993, whole document	12-16, 23 and 24
A	US, A, 5,283,036 (HOFMANN ET AL.) 01 February, 1994, whole document	1-44
A	US, A, 5,304,487 (WILDING ET AL.) 19 April 1994, whole document	1-44
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See parent family sheet.		
D. Special comments of cited documents: * " " document published after the international filing date of priority document and is considered to be relevant for the purposes of the international search report. * " " document published on or after the international filing date of priority document and is considered to be relevant for the purposes of the international search report. * " " document published on or after the international filing date of priority document and is considered to be relevant for the purposes of the international search report. * " " document published on or after the international filing date of priority document and is considered to be relevant for the purposes of the international search report. * " " document published on or after the international filing date of priority document and is considered to be relevant for the purposes of the international search report. * " " document published on or after the international filing date of priority document and is considered to be relevant for the purposes of the international search report.		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
29 OCTOBER 1996		20 NOV 1996
Name and mailing address of the ISA/TUS Commissioner of Patents and Trademarks Patent Office Washington, D.C. 20531		Authorized officer: <i>Richard J. Thomas</i> LONG V. LE Telephone No. (703) 348-0651
Filing date No. (703) 348-2329		Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1993

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US96/11985

7. (Continued). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, A, 5,349,186 (KONDOMOU ET AL.) 20 September 1994, whole document	144
A	US, A, 5,415,841 (DOVICH ET AL.) 16 May 1995, whole document	144

フロントページの続き

(8)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, L, U, MC, NL, PT, SE), CA, JP
(72)発明者 サラサキキョウ、ホー、エム、

アメリカ合衆国 02062 ソサチューセツ
ワシントン州 クラウド ベーチ ストリート
25

(72)発明者 ソクダラアム、イ、エム、
アメリカ合衆国 02050 ソサチューセツ
ワシントン州 クラウド ベーチ ストリート
265

(72)発明者 ス、キフエン
アメリカ合衆国 02145 ソサチューセツ
ワシントン州 ベイレイ ハーランド ストリート
25 アバートメント サンバー3

(72)発明者 ドウサエフスキ、エ、エム、
アメリカ合衆国 02148 ソサチューセツ
ワシントン州 マルデン ストリート
1010 アバートメント サンバー18